

## 【명세서】

### 【발명의 명칭】

시부트라민의 디카복실산염{A dicarboxylic acid salt of sibutramine}

## 【기술분야】

본 발명은 시부트라민의 신규 디카복실산염, 그의 제조방법 및 그를 유효성 분으로 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

## 【배경기술】

시부트라민 (N-1-[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]-3-메틸부틸-N,N-디메틸아민)은 우울증, 파킨슨병, 비만증, 비인슐린 의존성 당뇨병, 간질 등의 치료에 유용한 치료제로서, 생체 내 5-히드록시트립타민 및 노르아드레날린 재흡수 억제제이다 (Neuropharmacology, 28, 129-134p). 또한, 시부트라민은 포만감을 증가시켜 음식 섭취를 감소시키고, 열발생을 자극하여 에너지 소비를 증가시키는 이중 작용에 의해 체중을 경감시킨다(Int.J.Obesity, 19, 145p; Brit.J.Pharmacol. 114, 388p).

시부트라민의 우울증 치료 용도는 영국특허 제 2098602호에 기재되어 있으며, 파킨슨병의 치료 용도는 PCT 출원한 제W088/06444호에 기재되어 있고, 뇌기능 질환의 치료 용도는 미국특허 제4939175호에 기재되어 있으며, 비만의 치료에 있어서 시부트라민 염산염의 용도는 유럽특허 제397831호에 기재되어 있고, 손상된 내당력 또는 인슐린 비의존성 당뇨병을 앓고 있는 사람의 내당력을 개선시키기 위한 용도는



PCT출원한 제W095/20949호에 기재되어 있다.

일반적으로 제제학적으로 우수한 물성의 염을 제조하기 위해서는 (1) 우수한 용해도, (2) 우수한 안정성, (3) 비흡습성 및 (4) 경제 제형으로의 가공성과 같은 물리화학적인 기준을 충족하여야 한다.

그러나, 대한민국 특허공보 94-8913호에서 시부트라민 염산염은 가변량의 물을 함유하여 흡습성이 있는 것으로 알려져 있으며, 일수화물의 형태로 제조하여 비흡습성의 시부트라민을 제조할 수 있었다고 기재되어 있다. 시부트라민 염산염 일수화물은 물로 이루어지거나 물을 함유하는 매질과 접촉시킴으로써 제조할 수 있었다. 시부트라민은 낮은 용점 때문에 정제하기 어려우므로 약제학적 조성물의 제조를 위해서는 재결정화에 의해 정제될 수 있는 결정성 물질을 사용하는 것이 바람직하다. 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 비독성 산부가염을 형성하는 산으로부터 형성된 염 형태, 예를 들어 염산염, 말리에이트, 아세테이트, 사이트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 석시네이트 및 아스파르테이트, 글루타메이트등의 염형태로 사용될 수 있다고 대한민국 특허공보 특 1990-0000274에 개시되어 있다.

그런데, 시부트라민 염산염은 흡습성이 있어서 제제학적으로 취급하기 어려워 염산염을 약물의 제조에 사용하는 것이 바람직하지 못하다. 약물의 제조 시 각각의 용형에 일정 중량의 활성 화합물이 함유되도록 해야 하지만, 주위로부터 물을 흡수하는 활성 성분은 그러한 일관성을 성취하기는 어렵다. 대한민국 특허공보 제94-8913호는 시부트라민 염산염을 일수화물의 형태로 제조하는 경우에 캡셀제, 정제 및 다른 약학적 용량형의 제조에 적절한 비흡습성 생성물을 수득할 수 있었다고

기재하고 있다. 시부트라민 염산염 일수화물은 시부트라민 염산염을 물로 이루어 지거나 물을 함유하는 매질(물과 불혼화성 용매, 물과 혼화성 용매)과 접촉시킴으로써 일수화물을 제조할 수 있다고 기술하고 있다.

이와 같이 현재 상용화되고 있는 시부트라민 염산염 일수화물은 이를 제조하기 위해 반응에 일정량의 물을 투입하여 제조하거나 시부트라민 염산염 무수물을 제조한 후 물을 함유하는 용매에서 장시간 동안 혼탁 교반하여 일수화물을 제조하는 일련의 공정을 거쳐야 하는 번거로움이 있다. 또한, 시부트라민 염산염 일수화물은 pH 1 내지 7.4에서의 용해도가 비교적 낮기 때문에 생체 이용률을 높이기 위해서는 보다 우수한 용해도를 가진 대체염을 발굴할 필요가 요구되고 있다.

이에, 본 발명자들은 상기한 문제점을 해결할 수 있는 신규한 시부트라민 염을 개발하고자 연구를 거듭한 결과, 시부트라민 디카복실산염(dicarboxylic acid salts) 중, 수화물을 제조하기 위한 번거로운 제조과정이 필요 없는 무수물 형태의 시부트라민 옥살산염 및 시부트라민 말론산염이 물에 대한 용해도가 탁월하게 높고, 비흡습성이며, 안정성을 지닌다는 것을 발견하였다.

### 【발명의 상세한 설명】

#### 【기술적 과제】

본 발명의 목적은 시부트라민 디카복실산염을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 상기 시부트라민 디카복실산염의 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 상기 시부트라민 디카복실산염을 활성성분으로 포함하는 비만 및 관련 동반질환 병적상태의 치료 및 예방을 위한 약제학적 조성물을 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 목적은 상기 시부트라민 디카복실산염을 활성성분으로 하는 우울증, 파킨슨병, 비인슐린 의존성 당뇨병 또는 간질을 치료하기 위한 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 상기 시부트라민 디카복실산염을 활성성분으로 포함하는 약제학적 조성물을 투여하여 비만 및 관련 동반질환의 병적상태를 치료 및 예방하는 방법, 우울증, 파킨슨병, 비인슐린 의존성 당뇨병 또는 간질을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

#### 【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명에 따른 시부트라민 옥살산염의 분말 X선-회절 분광 스펙트럼(Powder X-ray Diffraction Spectrum)을 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명에 따른 시부트라민 말론산염의 분말 X선-회절 분광 스펙트럼을 나타낸 것이다.

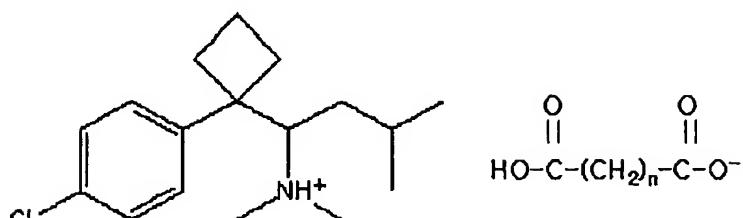
도 3은 본 발명에 따른 시부트라민 옥살산염의 시차주사 열량분석도(Differential Scanning Calorimeter Thermogram)를 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명에 따른 시부트라민 말론산염의 시차주사 열량분석도를 나타낸 것이다.

【발명의 실시를 위한 최선의 형태】

하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1의 시부트라민 디카복실산염에 관한 것이다.

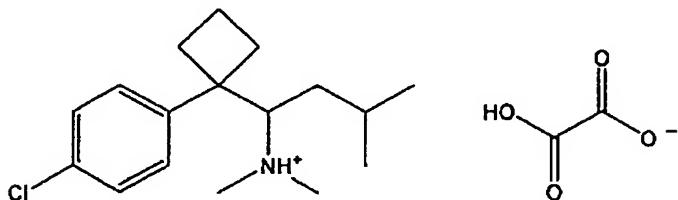
【화학식 1】



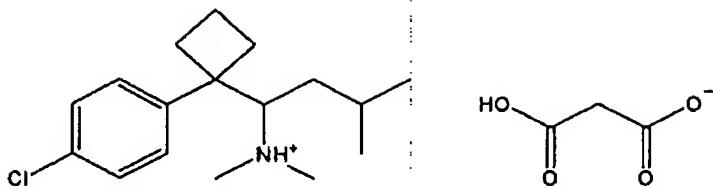
상기식에서,  $n$ 은 0 또는 1이 정수이다.

상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 2의 시부트라민 옥살산염 및 화학식 3의 말론산염을 포함한다.

【화학식 2】



【화학식 3】



본 발명에서 사용하는 용어인 시부트라민은 특별한 언급이 없는 한, 라세미체의 시부트라민을 의미한다.

본 발명에 따른 시부트라민 옥살산염과 시부트라민 말론산염은 공지되어 있는 시부트라민 염산염 일수화물에 비하여 비흡습성, 열 및 광에 의한 화학적 안정성을 보이는 동시에 물에 대하여 상당히 높은 용해도를 나타낸다. 특히 염의 제조를 위해 사용된 옥살산(oxalic acid)과 말론산(malonic acid)은 시부트라민 염산염 일수화물에 사용된 염산(hydrochloric acid)에 비하여 높은 안전성(safety)과 낮은 독성(toxicology)을 가지는 장점이 있다. 이들 산은 약제학적으로 사용 가능한 염으로서 다양한 의약품에서 사용되고 있으며, 특히 순환계용 약인 나프로닐, 나프티드로퓨릴, 폐라진 등의 의약품에서 장기간 안전하게 사용되어 왔다.

【표 1】

	LD <sub>50</sub> in Mouse(i.p)	LD <sub>50</sub> in rat(oral)	비 고
HCl	40mg/Kg	900mg/kg	
말론산	300mg/kg	1310mg/Kg	
옥살산	155mg/Kg	-	나트륨 염

본 발명의 시부트라민 디카복실산염은 결정형 또는 비결정형일 수 있으며,

결정형 형태의 시부트라민 디카복실산염이 비흡습성, 열역학적인 안정성 등의 물성 면에서 더욱 바람직하다.

구체적으로, 이러한 화학식 2의 결정성 시부트라민 옥살산염은 X선 회절분석에서  $I/I_0 \geq 200$  인 경우의  $2\theta$ 의 피크값이 5.46, 10.92, 12.16, 12.74, 14.92, 15.44, 15.78, 17.4, 19.24, 21.3, 22.0, 22.92, 24.54, 25.3, 25.8, 27.52, 28.74, 28.92, 30.12, 33.26, 35.04, 39.76 인 것을 특징으로 한다.

이러한 화학식 3의 결정성 시부트라민 말론산염은 X선 회절분석에서  $I/I_0 \geq 200$  인 경우의  $2\theta$ 의 피크값이 7.7, 10.74, 11.08, 11.56, 15.42, 15.78, 17.24, 17.84, 18.1, 19.02, 19.68, 21.54, 21.9, 22.24, 22.88, 23.26, 23.64, 24.44, 24.72, 26.0, 27.6, 28.4, 28.62, 29.3 인 것을 특징으로 한다.

또 다른 양태로서, 본 발명은 상기 시부트라민 디카복실산염의 제조방법에 관한 것이다.

구체적으로, 본 발명은 불활성 용매 중에서 시부트라민과 옥살산 및 말론산 중에서 선택되는 디카복실산을 반응시키는 단계를 포함하는 시부트라민 디카복실산 염의 제조방법을 포함한다.

하나의 구체예로서, 사용된 무기염 중 황산을 사용한 반응식을 나타내면 다음 반응식 1과 같다.

이를 반응식으로 나타내면, 다음 반응식 1과 같다.

### 반응식 1



상기 방법에서 옥살산과 말론산의 양은 시부트라민 1 몰당량에 대하여 1 내지 2몰당량, 바람직하게는 1.1 내지 1.2몰당량의 비율로 사용할 수 있다. 옥살산 또는 말론산은 고체 상태로 시부트라민을 용해한 유기용매에 투입하거나, 시부트라민을 용해한 유기용매에 녹이거나, 다른 유기용매에 녹여 적가하는 것이 통상적인 방법이다.

상기 방법에서 유기용매의 양은, 시부트라민 1 g에 대하여 3 내지 20ml, 바람직하게는 5 내지 15ml의 비율로 사용할 수 있다.

상기 방법에서 사용되는 유기용매로는, 에틸 아세테이트, n-프로필 아세테이트, 이소프로필아세테이트, n-부틸 아세테이트로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 에스테르 용매: 메탄올, 에탄올, 프로파놀, 부탄올, 이소프로파놀 등으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 알코올 용매의 혼합 용매를 사용하거나, 단일 용매를 사용할 수 있다.

상기 방법은, 0 °C 내지 용매의 비등점 범위의 반응 온도에서 수행되는데, 바람직하게는 15 내지 35 °C의 온도 범위에서 수행된다. 또한 옥살산 또는 말론산을 첨가한 후 0.5 내지 6 시간의 반응시간을 유지하는 것이 바람직하다.

상기 방법에 의해 제조된 화학식 2과 화학식 3의 시부트라민 옥살산과 말론

산염은 종래의 산부가염으로 이용되던 시부트라민 염산염 일수화물과 비교하여 수분 및 열에 대한 안정성 및 비흡습성은 거의 동일하게 유지되면서 물에 대한 용해도가 월등하게 향상되었다. 이러한 물에 대한 용해도의 향상으로 인하여, 본 발명의 디카복실산염은 이를 함유하고 있는 조성물로부터 용출속도가 양호하고 그에 따라 생체 이용률 또한 양호하다.

본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민 디카복실산염과 약제학적으로 허용가능한 회석제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물 및 이를 투여하여 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 한 양태로서, 본 발명은, 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민 디카복실산염과 약제학적으로 허용가능한 회석제 또는 담체를 포함하는 비만 및 비만과 관련된 동반질환을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물과 이를 사용하여 비만 및 비만과 관련된 동반질환 병적상태를 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

본 발명은 또한, 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민의 디카복실산염 및 약제학적으로 허용 가능한 회석제 또는 담체를 포함하는 우울증 치료용 약제학적 조성물 및 이를 투여하여 우울증을 치료하는 방법을 포함한다.

본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민의 디카복실산염 및 약제학적으로 허용 가능한 회석제 또는 담체를 포함하는 파킨슨병을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물 및 이를 투여하여 파킨슨병을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민의 디카복실산염 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 비인슐린 의존성 당뇨병 치료용 약제학적 조성을 및 이를 투여하여 비인슐린 의존성 당뇨병을 치료하는 방법을 포함한다.

본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 시부트라민의 디카복실산염 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 간질병 치료용 약제학적 조성을 및 이를 투여하여 간질을 치료하는 방법을 포함한다.

본 발명에 따른 시부트라민 디카복실산염을 활성성분으로 포함하는 약제학적 조성을 있어서, 바람직한 투여형태는 경구 투여이며, 이러한 투여 수단으로는 정제 또는 캡슐을 예로 들 수 있다.

정제는 활성성분이 담체, 희석제 또는 부형제 등과 혼합한 다음 정제화하여 제조할 수 있으며, 이때 사용되는 적합한 담체, 희석제 또는 부형제의 실례로는 전분, 당 및 만니톨과 같은 봉해제, 칼슘 포스페이트 및 규산 유도체와 같은 총전제 및 중량제, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 다른 셀룰로오스 유도체, 젤라틴 및 폴리비닐 피롤리돈과 같은 결합제, 활석, 칼슘 및 마그네슘 스테아레이트 및 고상 폴리에틸렌 글리콜과 같은 윤활제 등을 들 수 있다. 또한 상기의 담체, 희석제 또는 부형제와 같은 첨가제 없이 또는 첨가제와 함께 활성성분을 함유하는 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐을 통상적인 방법에 따라 제조할 수 있다.

약제학적 조성을 활성성분으로 화학식 1에서의 결정성 시부트라민 디카복

실산염은 조성물 250중량부에 대하여 1 내지 50 중량부를 포함하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 총중량 250mg의 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 제조 시 활성 성분으로서 화학식 1의 결정성 시부트라민 디카복실산염 10mg(시부트라민 함량기준), 미세 결정 셀룰로오즈 115mg, 락토오즈 115mg, 이산화 규소 5mg 및 마그네슘 스테아레이트 5mg을 포함하도록 제조할 수 있다. 그러나, 상기 약제학적 조성물의 조성비는 단지 하나의 예시이므로, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.

이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

#### 【발명의 실시를 위한 형태】

##### 실시예

본 발명에 따른 시부트라민 옥살산염 및 말론산염을 제조한 후, 흡습성, 용해도, 안정성, 광안정성 및 결정성 등의 물성을 시부트라민 염산염 수화물과 비교하였다. 또한 제형성과 용출성향을 알아보기 위하여 시부트라민 옥살산염 및 말론산염의 캡슐제를 제조하였다.

##### 참고예 1: 시부트라민 염산염 일수화물의 제조

대한민국 특허공고 제 90-00274호에 기재된 방법에 따라 시부트라민 염산염



무수화물을 제조하였다. 그런 다음 대한민국 특허공고 제94-08913호에 기재된 방법에 따라, 상기에서 제조된 시부트라민 염산염 무수화물 10g을 아세톤 110mL 및 물 1.2mL의 비등 혼합물에 용해시킨 다음, 용액을 열시(hot-filtration)하고, 용매 80mL를 중류 제거하여 여액의 용량을 감소시켰다. 농축액을 여과하고 생성된 고체를 여과하여 수거한 후, 진공 중에서 건조시켜 용점이 195 °C인 화학식 2의 화합물 9.2g(수율: 87%)을 수득하였다.

#### 실시예 1: 시부트라민 옥살산염의 제조

시부트라민 15g을 메탄올 60mL에 용해시키고, 실온에서 옥살산(5.07g)을 메탄올 20mL에 녹인 용액을 천천히 적가한 다음 2시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각시키고 약 2시간 동안 교반한 후 석출된 결정을 여과하고, 이소프로필 에테르 50mL로 세척하고, 50°C에서 진공건조하여 백색의 목적화합물 18g(수율: 89.7%)을 수득하였다.

【표 2】

원소분석 (C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> C1NO <sub>4</sub> )	단위(%)			
실측치	C : 61.88	H : 7.87	N : 3.81	O: 17.63
이론치	C : 61.7	H : 7.63	N : 3.79	O: 17.30

용점: 150.4°C

1H-NMR(DMSO-d6): 1.0(6H,dd), 1.4(2H,t), 1.6~1.8(2H,m), 1.9(1H,m), 2.4(2H,m), 2.5(6H,s), 2.6(2H,m), 2.7(2H,m), 3.6(1H,t), 7.5(4H,dd)



### 실시예 2: 시부트라민 말론산염의 제조

시부트라민 15g을 에틸아세테이트 60ml에 용해시키고, 실온에서 말론산 (5.72g)을 에틸아세테이트 20ml에 녹인 용액을 천천히 적가한 다음 2시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각시키고 약 2시간 동안 교반한 후 석출된 결정을 여과하고, 이소프로필 에테르 50ml로 세척하고, 50°C에서 진공건조하여 백색의 목적화합물 19g(수율:92.6%)을 수득하였다.

【표 3】

원소분석( $C_{20}H_{30}ClNO_4$ )	단위(%)			
실측치	C : 62.75 H : 8.13 N : 3.67 O:17.12			
이론치	C : 62.57 H : 7.88 N : 3.65 O:16.67			

융점: 152.4°C

$^1H$ -NMR(DMSO-d6): 0.9(6H,dd), 1.2(2H,m), 1.5~1.8(2H,m), 1.9(1H,m), 2.2(2H,m), 2.3(6H,s), 2.4(2H,m), 2.5(2H,m), 3.1(2H,s), 3.2(1H,t), 7.4(4H,m)

### 실시예 3: 비흡습성 실험

실시예 1 및 2에서 제조된 결정성 시부트라민 옥살산염과 말론산염을 공지의 시부트라민 염산염 일수화물과 25°C의 온도 및 75% 상대 습도와 95% 상대 습도의 조건에서 각각 3일, 1주일간 노출시킨 후, 각각의 수분량을 칼-피셔(Karl-Fisher)수분 측정기로 측정하였으며, 그 결과를 표 4에 나타내었다. 표4에서 측정

된 수치는 활성성분에 함유된 수분의 함량을 함수율(중량 %)로 나타낸 것이다.

【표 4】

보관 습도 (상대습도)-25 °C		75%	95%
보관기간	초기	3일후	1주후
시부트라민 옥살산염	0.02%	0.03%	0.02%
시부트라민 말론산염	0.03%	0.02%	0.03%
시부트라민 염산염 일수화물	5.49%	5.49%	5.5%

상기 표 4에서와 같이 시부트라민 옥살산염과 시부트라민 말론산염은 상대 습도 95%의 습한 상태에서도 전혀 흡습이 되지 않는 비흡습성임을 확인하였다.

#### 실시예 4: 용해도 시험

상기 실시예 1과 2에서 제조된 시부트라민 옥살산염과 시부트라민 말론산염과 공지의 시부트라민 염산염 일수화물의 종류수에 대한 용해도와 여러 pH에서의 용해도를 비교하여 표 5에 나타내었다.

【표 5】

용매	사용 염			비고
	염산염 일수화물 (mg/ml)	옥살산염 (mg/ml)	말론산염 (mg/ml)	
증류수	26.18	35.76	44.51	37°C에서 용해
pH 1.2	13.36	40.64	85.72	
pH 4.0	9.58	25.46	32.87	
pH 5.3	6.58	54.79	17.57	
pH 6.8	23.14	34.04	55.42	
pH 7.4	9.2	23.41	34.63	

상기 표 5에서와 같이 시부트라민 옥살산염과 시부트라민 말론산염은 여러 pH와 증류수에서 높은 용해도를 가지고 있으며, 특히 혈액의 pH 범위인 pH 7.4에서 높은 용해도를 지니므로 생체이용률이 우수하다.

#### 실시례 5: 열 및 광에 대한 안정성 시험

약학 조성물에 사용되는 활성 성분의 열과 빛에 대한 안정성은 정제 및 캡슐제 등의 제품 제조 공정에는 물론 제품의 장기 보관에 있어서 매우 중요한 물성이므로, 고온 하에서 또는 빛에 노출된 상태에서 시간 경과에 따른 시부트라민 옥살산염과 시부트라민 말론산염의 안정성을 시부트라민 염산염 일수화물의 안정성과 비교하였다. 구체적으로 각각의 화합물은 60°C의 온도에서 보관하고, 1주, 2주, 4

주 후에 초기 활성 성분값에 대한 잔사율을 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 측정하여 표 6에 나타내었다. 또한, ICH Guideline에 적합한 광안정성 시험기기를 사용하여 25도에서 형광을 조사하여 1주, 2주, 4주 후에 초기 활성 성분값에 대한 잔사율을 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 측정하여 표 7에 나타내었다.

【표 6】

보관기간 염	초 기	1 주	2 주	4 주
염산염 일수화물	1.000	1.000	0.999	0.999
옥살산염	1.000	1.000	0.999	0.999
말론산	1.000	1.000	0.999	0.999

【표 7】

보관기간 염	초 기	1 주	2 주	4 주
염산염 일수화물	1.000	1.000	0.999	0.998
옥살산염	1.000	1.000	0.999	0.999
말론산	1.000	1.000	0.999	0.999

상기 표 6과 표 7에서와 같이, 시부트라민 염산염 일수화물과 시부트라민 옥살산염 및 시부트라민 말론산염은 열과 빛에서 모두 동등한 수준의 안정성을 나타

내었다.

실시예 6: 시부트라민 옥살산염을 포함하는 캡슐제의 제조

다음 표 8에 나타낸 성분을 혼합하여, 시부트라민 옥살산염을 포함하는 캡슐제를 제조하였다.

【표 8】

성분	함량(1캡슐 중)
시부트라민 옥살산염	시부트라민으로서 10 mg 해당량
유당	115mg
미결정 셀룰로오즈	115mg
이산화규소	5 mg
스테아린산 마그네슘	5 mg

상기 각 성분들을 혼합하고, 캡슐 충진기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡슐에 충진하였다.

실시예 7: 시부트라민 말론산염을 포함하는 캡슐제의 제조

다음 표 9에 나타낸 성분을 혼합하여, 시부트라민 말론산염을 포함하는 캡슐제를 제조하였다.



【표 9】

성분	함량(1캡셀 중)
시부트라민 말론산염	시부트라민으로서 10 mg 해당량
유당	115 mg
미결정 셀룰로오즈	115 mg
이산화규소	5 mg
스테아린산 마그네슘	5 mg

상기 각 성분들을 혼합하고, 캡셀 충진기(Bosche사 제품)를 사용하여, 경질 캡셀에 충진하였다.

#### 【산업상 이용가능성】

본 발명의 시부트라민 디카복실산염은 우수한 물리화학적 성질, 비흡습성, 용해도, 안정성, 제제가공성, 결정성을 갖는다. 공지의 시부트라민 염산염 일수화물과 비교하여 용해도가 우수하고 수화물을 제조하기 위한 추가의 공정이 필요 없이 제조 공정이 단순하며, 무수물로 제조되어 흡습성이 없으므로 함량 변화의 가능성이 없어 약학적 용량형의 제조에 적절한 일관성을 유지하여 장기간 보관이 가능하고, 생체이용률이 증진되는 등의 장점을 갖는다.

또한, 신규한 시부트라민 디카복실산염 제조시 사용되는 옥살산 및 말론산은 제약학적으로 장기간 사용된 예와 안정성이 입증된 독성이 적은 산이므로 상기 제조된 신규한 시부트라민 디카복실산염을 독성의 우려 없이 장기간 복용할 수 있다.

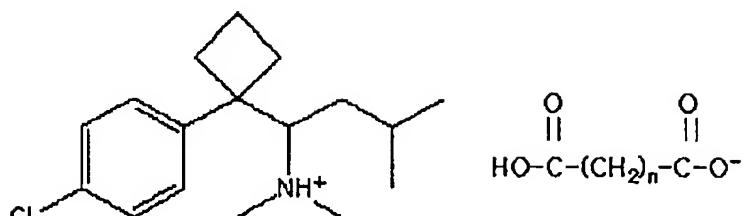


【청구의 범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1의 시부트라민의 디카복실산염.

화학식 1



상기식에서,  $n$ 은 0 또는 1이 정수이다.

【청구항 2】

제1항에 있어서, X선 회절 분석에서  $2\theta$ 의 피크값이 5.46, 10.92, 12.16, 12.74, 14.92, 15.44, 15.78, 17.4, 19.24, 21.3, 22.0, 22.92, 24.54, 25.3, 25.8, 27.52, 28.74, 28.92, 30.12, 33.26, 35.04, 39.76인 시부트라민 옥살산염.

【청구항 3】

제1항에 있어서, X선 회절 분석에서  $2\theta$ 의 피크값이 7.7, 10.74, 11.08, 11.56, 15.42, 15.78, 17.24, 17.84, 18.1, 19.02, 19.68, 21.54, 21.9, 22.24, 22.88, 23.26, 23.64, 24.44, 24.72, 26.0, 27.6, 28.4, 28.62, 29.3인 시부트라민 말론산염.

#### 【청구항 4】

시부트라민을 불활성 용매 중에서 옥살산 및 말론산 중에서 선택되는 디카복실산과 반응시키는 단계를 포함하여, 제1항에 따른 화학식 1의 시부트라민 디카복실산염을 제조하는 방법.

#### 【청구항 5】

제1항에 따른 화학식 1의 시부트라민 디카복실산염을 유효성분으로 하는 비만 및 비만과 관련된 동반질환, 우울증, 파킨슨병, 비인슐린 의존성 당뇨병 또는 간질의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

#### 【청구항 6】

제5항에 있어서, 정제 또는 캡슐제 형태임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

#### 【청구항 7】

제5항의 약제학적 조성물을 투여하여 비만 및 비만과 관련된 동반질환, 우울증, 파킨슨병, 비인슐린 의존성 당뇨병 또는 간질병을 치료 또는 예방하는 방법.



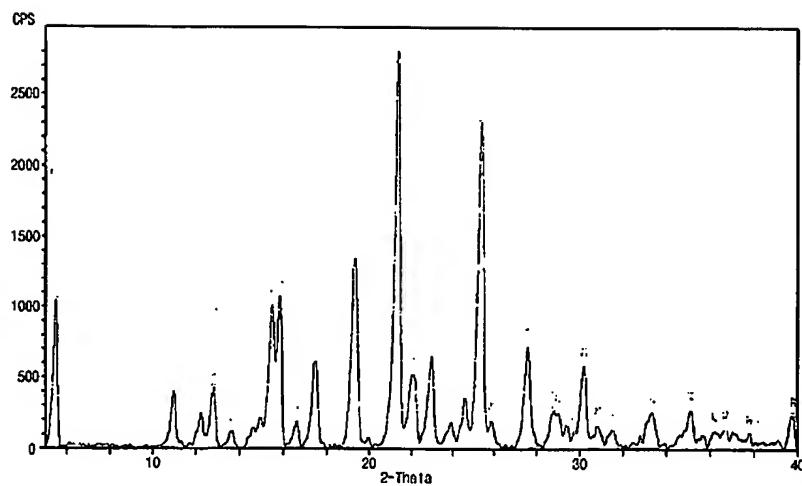
【요약서】

본 발명은 물리화학적 성질이 우수한 시부트라민의 신규 디카복실산염, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

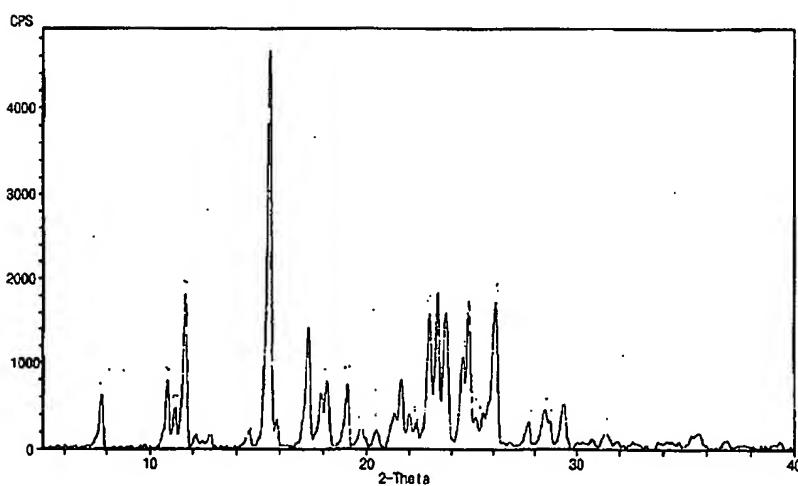


【도면】

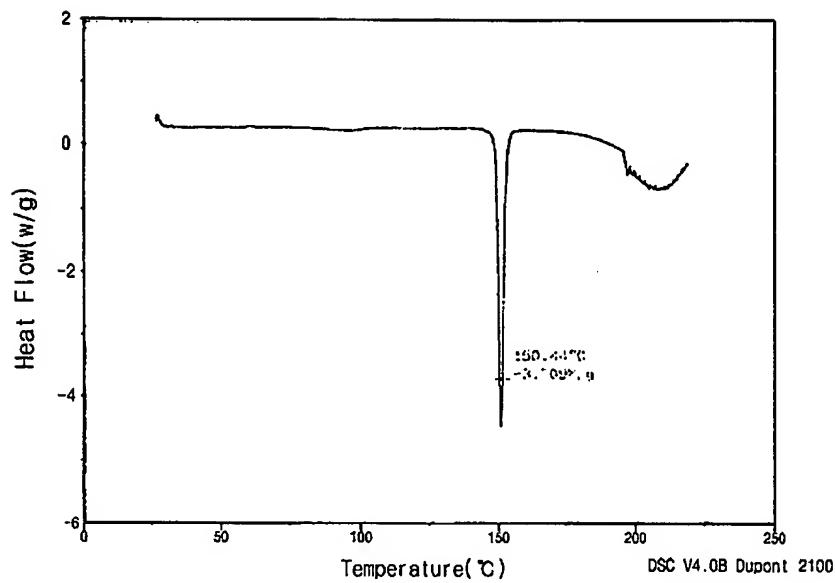
【도 1】



【도 2】



【图 3】



【图 4】

